



Comment réduire le risque infectieux chez les patients sous traitement immunomodulateurs ?

Nicolas Sérandour

Pharmacien Praticien Hospitalier



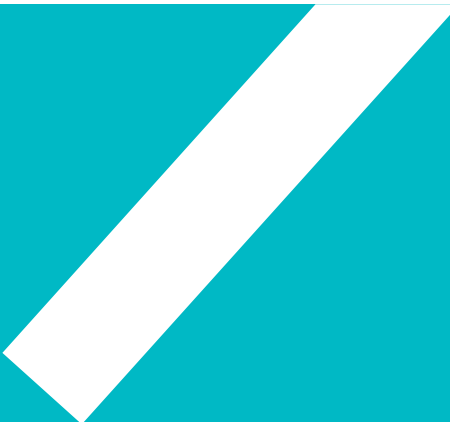
15^{ème} journée du CRIOGO – 30/1/2026



Conflit d'interet

- Je n'ai aucun conflit d'intérêt avec tous les médicaments cités.





Contexte

Contexte

- Essor des immunomodulateurs (biothérapies ciblées)
- Utilisation croissante en rhumatologie et gastro-entérologie
- Enjeux périopératoires encore discutés



2009

9.3. Proposer une stratégie d'arrêt, de maintien ou de substitution

La consultation et la concertation avec le spécialiste en charge de l'immunosuppression du patient semble indispensable pour la gestion périopératoire du traitement en cas d'intervention programmée.



Principe

- Immunomodulateur = médicament qui va modifier la réponse immunitaire, sans forcément la diminuer globalement

- Principe avec une chirurgie orthopédique :

Réduire le risque infectieux

Optimiser la cicatrisation

Mais : ne pas déséquilibrer la maladie sous jacente

-> On peut envisager une stratégie principalement pour les chirurgies programmées ou semi urgentes.

- Objectif de ce matin :

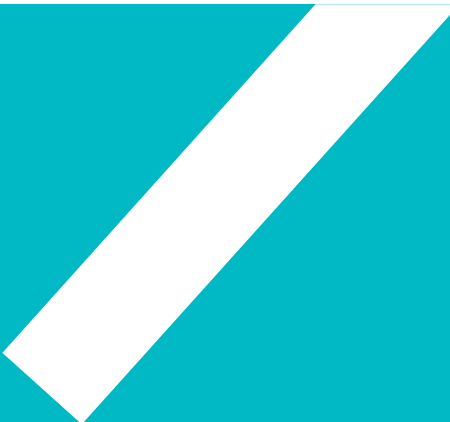
décrire leur classification des immunomodulateurs

analyser les risques périopératoires,

et proposer une conduite pratique fondée sur les recommandations françaises et internationales.

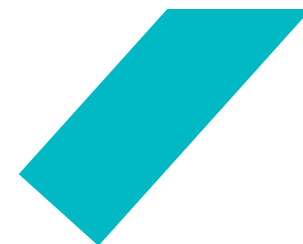
Biothérapies : mécanisme d'action et indications

- Les **biothérapies** sont des immunomodulateurs ciblés utilisés dans les **maladies inflammatoires chroniques** telles que la polyarthrite rhumatoïde, les spondylo-arthropathies, les MICI et le psoriasis
- Elles agissent par **ciblage spécifique des médiateurs de l'inflammation**, notamment le $\text{TNF}\alpha$, les interleukines ou les **voies de co-stimulation lymphocytaire**.
- Certaines molécules ciblent directement les **cytokines pro-inflammatoires** (IL-6, IL-17, IL-12/23), tandis que d'autres agissent sur les **lymphocytes B** ou T.
- En rhumatologie et en gastro-entérologie, elles occupent une **place majeure** dans les stratégies thérapeutiques actuelles.
- En limitant l'activation du système immunitaire, ces traitements sont associés à un **risque infectieux accru**, enjeu central en période périopératoire.



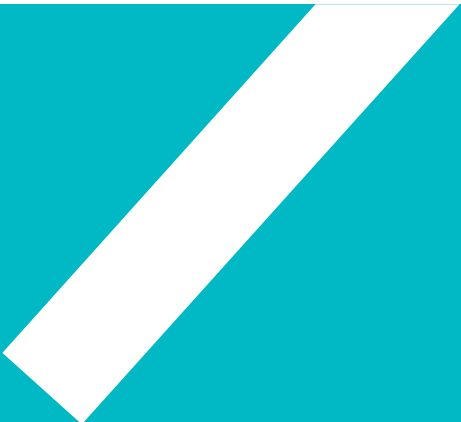
On parle de quels patients ?

Profils de patients



Classement « terrain orthopédique réel »

Rang en orthopédie septique	Pathologie
1	Polyarthrite rhumatoïde (PR)
2	Spondyloarthrite / SPA
3	Rhumatisme psoriasique (RP)
4	Lupus
5	MICI avec atteinte articulaire
6	Autres maladies auto-immunes



On parle de quels médicaments ?

Un peu de sémantique

DMARD signifie *Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drug*,
en français -> médicament antirhumatismal modificateur de la maladie.

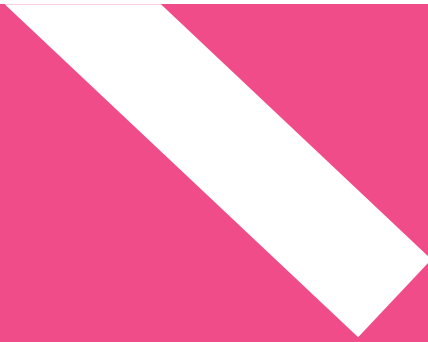
À quoi ça sert ?

- Diminuer l'inflammation chronique
- Prévenir les destructions articulaires
- Maintenir la fonction à long terme

Les grandes catégories de DMARD		
DMARD conventionnels (csDMARD)	DMARD biologiques (bDMARD)	DMARD ciblés synthétiques (tsDMARD)
• Méthotrexate • Sulfasalazine • Léflunomide • Hydroxychloroquine	• Anti-TNFα (adalimumab, infliximab...) • Anti-IL-6, anti-IL-17 • Anti-CD20, CTLA-4 Ig, etc.	• Inhibiteurs de JAK (tofacitinib, baricitinib...)

Classe thérapeutique	DCI	Noms commerciaux (France)	Pathologies traitées (en lien avec la population d'orthopédie septique)
DMARD conventionnel	Méthotrexate	Imeth®, Ledertrexate®, Methotrexate Arrow®	PR, RP
Corticostéroïdes systémiques	Prednisone	Cortancyl®	PR, SPA, RP, Lupus, MICI, autres MAI
	Prednisolone	Solupred®	PR, SPA, RP, Lupus, MICI, autres MAI
	Hydrocortisone	Hydrocortisone®	PR, SPA, RP, Lupus, MICI, autres MAI
Anti-TNFα	Adalimumab	Humira®, Amgevita®, Hyrimoz®	PR, SPA, RP, MICI
	Etanercept	Enbrel®, Benepali®	PR, SPA, RP
	Infliximab	Remicade®, Inflectra®, Remsima®	PR, RP, MICI
	Golimumab	Simponi®	PR, SPA, RP
Anti-IL-6	Certolizumab pegol	Cimzia®	PR, SPA, RP, MICI
	Tocilizumab	RoActemra®	PR
Anti-IL-17	Secukinumab	Cosentyx®	SPA, RP
	Ixekizumab	Taltz®	SPA, RP
Anti-IL-12/23	Ustekinumab	Stelara®	RP, MICI
Anti-IL-23	Guselkumab	Tremfya®	RP
Anti-intégrines	Vedolizumab	Entyvio®	MICI
Anti-CD20	Rituximab	MabThera®, Truxima®, Rixathon®	PR, autres MAI
Modulateur de co-stimulation T	Abatacept	Orencia®	PR
Inhibiteurs de JAK	Tofacitinib	Xeljanz®	PR, RP
	Baricitinib	Olumiant®	PR
	Upadacitinib	Rinvoq®	PR, SPA, RP
Immunosuppresseurs classiques	Azathioprine	Imurel®	Lupus, MICI, autres MAI
	Mycophénolate mofétil	Cellcept®, Myfortic®	Lupus, autres MAI
Anti-BLyS	Belimumab	Benlysta®	Lupus





Risques péri-opératoires des immunomodulateurs

Initiation d'un immunomodulateurs et notamment des biothérapies

- Les biothérapies augmentent le risque infectieux, en lien avec l'immunosuppression induite, justifiant une recherche systématique de foyer infectieux avant leur instauration. (1-4)
- Bien que leur utilisation ait réduit le recours à la chirurgie dans les rhumatismes inflammatoires et les MICI, un nombre important de patients reste opéré.

Sans prendre en compte le risque d'infection post opératoire :

Réf	Pathologie	N	Conclusion
[1] Bongartz 2006	PR	~5 000	Anti-TNF ↑ infections graves (dose-dépendant).
[2] Smitten 2008	PR	~16 000	La PR seule ↑ le risque infectieux.
[3] Tran 2013	PR	Revue	Biothérapies ↑ infections graves, opportunistes, TB.
[4] Murdaca 2015	PR ± MICI	Revue	Anti-TNF = sur-risque infectieux, ↑ avec corticoïdes.

Rhumatisme inflammatoire et risque d'ISO (chirurgie orthopédique)

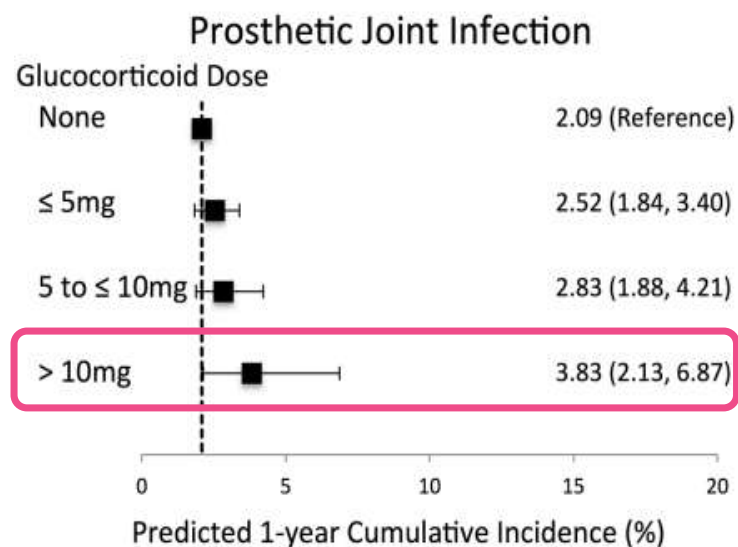
- Rhumatismes inflammatoires : ↑ risque d'ISO
→ **OR $\approx$ x 1,7** (méta-analyse > 500 000 arthroplasties) [5]
- Facteurs patient : sexe masculin, obésité, diabète
- Sites à risque : pied, cheville, coude, épaule
- Corticothérapie : effet dose-dépendant
→ **OR jusqu'à $\approx$ x 3 si > 10 mg/j** [5, 6]
- MTX : non significatif [7,8,9]

Réf	Pathologie	N	Conclusion
[5] Kunutsor 2016	Arthroplastie hanche/genou	Centaines de milliers (méta-analyse)	Facteurs patients (PR, diabète, obésité) = principaux déterminants du risque d'infection de prothèse.
[6] Smitten 2008	PR	~16 000	La PR augmente à elle seule le risque d'infection hospitalisée.
[7] Momohara 2011	PR sous DMARD (bio ou non)	~900	Pas d'augmentation claire du risque d'infection de prothèse liée aux csDMARD, hors terrain.
[8] Pountos 2017	PR sous MTX	Revue	MTX n'altère pas la cicatrisation osseuse ni cutanée.
[9] Grennan 2001	PR sous MTX	388	Poursuite du MTX $\neq$ ↑ complications postopératoires, et ↓ poussées de PR.

Impacts des thérapeutiques dans les ISO (chirurgie orthopédique prothétique chez les PR)

Réf	Pathologie	Corticoïdes étudiés	N (patients)	Conclusion
George MD - Ann Intern Med 2019	PR – arthroplastie hanche/genou	Prednisone (ou équivalent), analyse dose-dépendante	≈ 10 000 arthroplasties ; ≈ 30–35 % sous corticoïdes	Les corticoïdes augmentent significativement le risque d'infection postopératoire, avec un effet dose-dépendant, marqué à ≥ 10 mg/j.

Page 15



MTX et ISO

Groupe A : poursuite du MTX

Groupe B : suspension du MTX 2 semaines avant

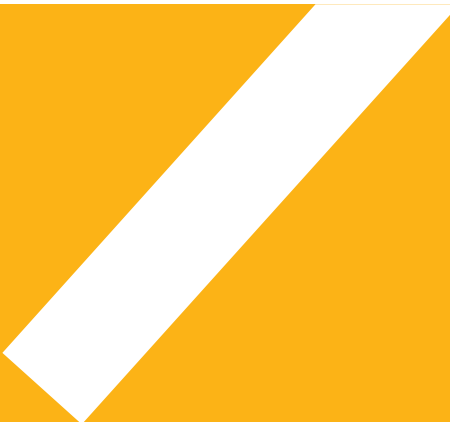
Groupe C : pas de traitement par MTX

Grennan et al., 2001

Table 5 Incidence of infection/complications as defined in "Methods". Results are shown as No (%)

	rougeur	écoulement	Ouverture plaie			
Group	Rubor	Discharge	Systemic	Dehiscence	Complication	Total
A (88)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	2 (2)
B (72)	4 (6)	4 (6)	0 (0)	1 (1)	2 (3)	11 (15)
C (228)	9 (4)	10 (4)	2 (1)	2 (1)	1 (0.4)	24 (10.5)

Réf	Pathologie	MTX étudié	N (patients)	Conclusion
Grennan et al., 2001	PR – chirurgie orthopédique prog	MTX poursuivi vs arrêté	388 patients	Poursuite du MTX ≠ augmentation des infections ni complications postopératoires ; arrêt du MTX = ↑ poussées de PR.
Kawakami et al., 2010	PR – arthroplastie hanche/genou	MTX en préopératoire (dose faible à modérée)	~300–400 patients	Le MTX n'est pas un facteur de risque indépendant d'infection postopératoire ; le risque est lié surtout au terrain et aux corticoïdes.



Rhumatismes sous Biothérapies (donc hors cortico , hors MTX) et ISO sur arthroplastie

Rhumatismes sous Biothérapies et ISO sur arthroplastie : données contradictoires

- Données majoritairement **observationnelles**
- Études anti-TNF α : résultats **contradictaires** [Bibbo et al., 2004 ; Berthold et al., 2013]
- OR élevés dans certaines cohortes (jusqu'à ≈ 20) [Kawakami et al., 2010 ; Momohara et al., 2011].
- Méta-analyses : $\uparrow$ modérée du risque [Goodman et al., 2015 ; Mabile et al., 2016].
→ **OR $\approx 1,8 - 2,4$**
- Décision : balance risque infectieux / rechute

Référence	Type d'étude	N (patients / actes)	Traitement évalué	Résultat principal
Bibbo et al., 2004	Cohorte rétrospective monocentrique	≈ 90 patients	Biothérapies anti-TNF α (MTX et corticoïdes possibles en co-traitement)	Pas d'augmentation significative du risque infectieux
Berthold et al., 2013	Cohorte rétrospective	$\approx 120-150$ patients	Anti-TNF α (MTX et corticoïdes ajustés)	Résultats contradictoires, pas de signal clair
Kawakami et al., 2010	Cohorte rétrospective (Japon)	$\approx 400-500$ arthroplasties	Anti-TNF α (fréquemment associés à corticoïdes)	OR infectieux très élevés (jusqu'à ≈ 20)
Momohara et al., 2011	Cohorte rétrospective (Japon)	$\approx 300-400$ arthroplasties	Anti-TNF α $\pm$ corticoïdes	Sur-risque infectieux marqué
Goodman et al., 2015	Méta-analyse	$> 7\,000$ patients	Biothérapies (principalement anti-TNF α)	$\uparrow$ modérée du risque infectieux
Mabile et al., 2016	Méta-analyse	Plusieurs milliers	Biothérapies	$\uparrow$ modérée, forte hétérogénéité



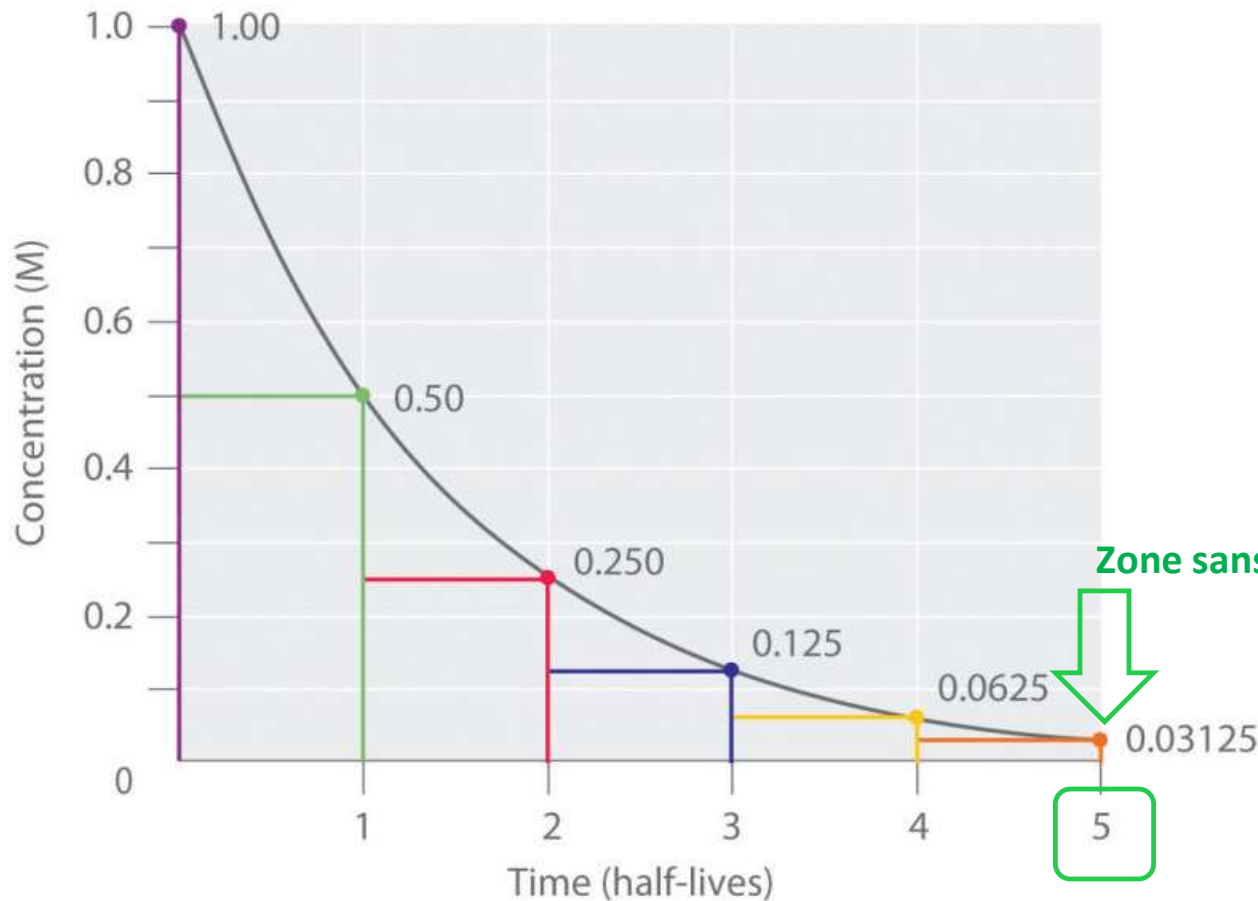
Conduite à tenir péri-opératoire avec les biothérapies

Conduite péri-opératoire : cadre général des recommandations



- Les sociétés savantes internationales recommandent globalement un arrêt péri-opératoire des biothérapies
- Les modalités varient selon les pays et les molécules
- Recommandations fondées sur un **niveau de preuve limité**
→ principalement études observationnelles et avis d'experts
- La stratégie d'arrêt doit intégrer :
 - le risque infectieux chirurgical
 - le terrain du patient
 - le risque de rebond inflammatoire

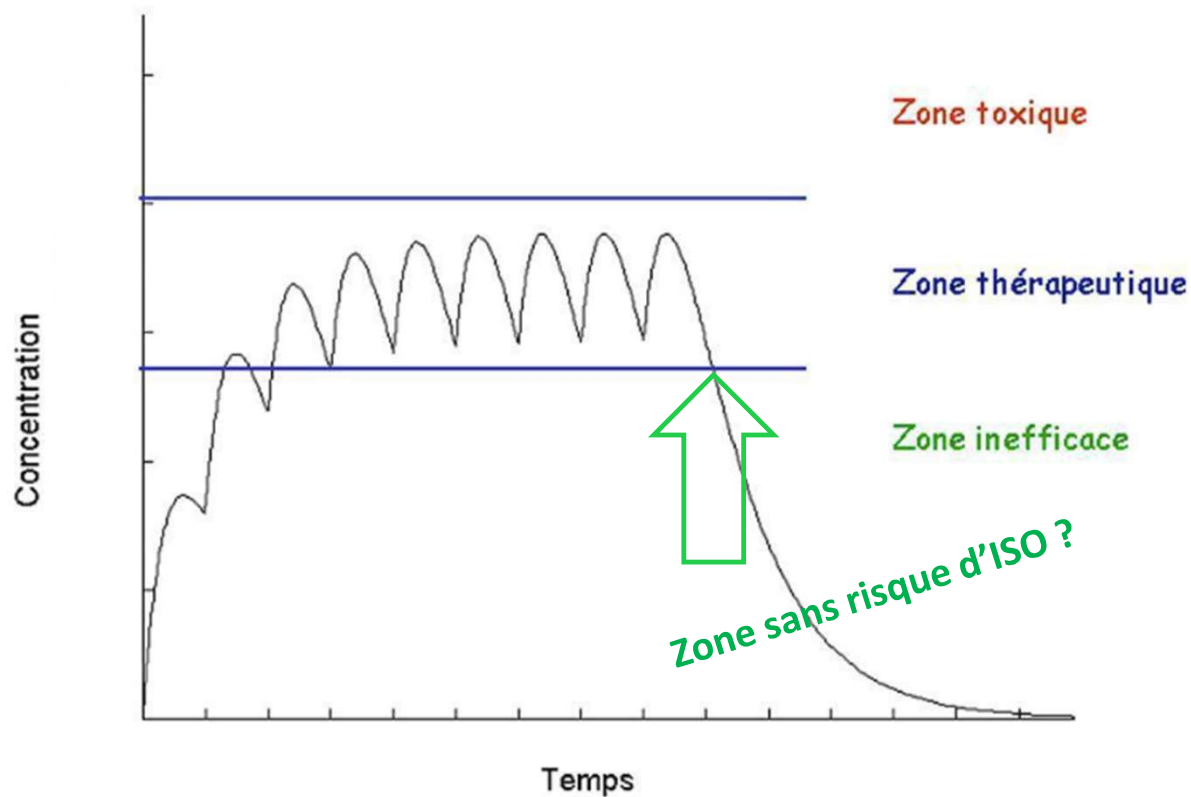
Notion de demi vie et hypothèses



Nombre de demi-vies	Quantité restante
1 demi-vie	50 %
2 demi-vies	25 %
3 demi-vies	12,5 %
4 demi-vies	6,25 %
5 demi-vies	3,1 %
6 demi-vies	1,6 %
7 demi-vies	0,8 %

Hypothèse A : pour ne pas avoir de risque d'ISO, il faut que le médicament soit totalement éliminé

Nouvelle hypothèse ces dernières années :
pas de relation linéaire entre dose et immunomodulation



Hypothèse B : pour ne pas avoir de risque d'ISO, il faut être hors de la zone cliniquement efficace

Le CRI décrit bien les 2 méthodes : exemples des anti TNF alpha



Schéma classique :

On attend que le médicament soit éliminé
($\approx$ 5 demi-vies)

Molécules	Demi-vies	5 demi-vies
Adalimumab	15 jours	10 semaines
Certolizumab	10 - 15 jours	10 semaines
Etanercept	70 heures	2 semaines
Golimumab	10 - 15 jours	10 semaines
Infliximab IV	8 - 10 jours	8 semaines
Infliximab SC	11 - 14 jours	10 semaines

Schéma américain 2022 :

On n'administre pas la dose suivante et on
opère à ce moment-là

Molécules	Rythme des injections	Délai d'interruption du médicament
Adalimumab	2 semaines	2 semaines
Certolizumab - 200 mg - 400 mg	2 fois par mois 1 fois par mois	2 semaines 1 mois
Etanercept	7 jours	7 jours
Golimumab	4 semaines	4 semaines
Infliximab IV	8 semaines	8 semaines
Infliximab SC	2 semaines	2 semaines

< => CRI

On n'administre pas la dose suivante et on
opère à ce moment-là
Et selon le risque infectieux de la chirurgie (orthopédie =
« faible risque infectieux »)

Molécules	Programmation de la chirurgie à partir de la :
Adalimumab	3 ^{ème} semaine après la dernière injection
Certolizumab - 200 mg - 400 mg	3 ^{ème} semaine après la dernière injection 5 ^{ème} semaine après la dernière injection
Etanercept	2 ^{ème} semaine après la dernière injection
Golimumab	5 ^{ème} semaine après la dernière injection
Infliximab IV	9 ^{ème} semaine après la dernière injection
Infliximab SC	3 ^{ème} semaine après la dernière injection

Schématiquement, trois situations cliniques peuvent être rencontrées chez les patients traités par anti-TNF :

- Pour les chirurgies à faible risque infectieux, incluant la chirurgie programmée orthopédique du genou et de la hanche, on proposera d'appliquer les recommandations de l'American College of Rheumatology et de l'American Association of Hip and Knee Surgeons ⁽⁸⁾ :

2022

Table 2. Medications included in this 2022 guideline update*

	Dosing interval	Recommended timing of surgery since last medication dose
Medications to continue through surgery		
DMARDs: continue these medications through surgery (all patients)		
Methotrexate	Weekly	Anytime
Sulfasalazine	Once or twice daily	Anytime
Hydroxychloroquine	Once or twice daily	Anytime
Leflunomide (Arava)	Daily	Anytime
Doxycycline	Daily	Anytime
Apremilast (Otezla)	Twice daily†	Anytime†
Severe SLE-specific medications: continue these medications in the perioperative period in consultation with the treating rheumatologist‡		
Mycophenolate mofetil	Twice daily	Anytime
Azathioprine	Daily or twice daily	Anytime
Cyclosporine	Twice daily	Anytime
Tacrolimus	Twice daily (IV and PO)	Anytime
Rituximab (Rituxan)	IV every 4–6 months†	Month 4–6†
Belimumab SC (Benlysta)	Weekly†	Anytime†
Belimumab IV (Benlysta)	Monthly†	Week 4†
Anifrolumab (Saphnelo)§	IV every 4 weeks†	Week 4†
Voclosporin (Lupkynis)§	Twice daily†	Continue†

2022

	Dosing interval	Recommended timing of surgery since last medication dose
Medications to withhold prior to surgery		
Biologics: withhold these medications through surgery		
Infliximab (Remicade)	Every 4, 6, or 8 weeks	Week 5, 7, or 9
Adalimumab (Humira)	Every 2 weeks	Week 3
Etanercept (Enbrel)	Every week	Week 2
Golimumab (Simponi)**	Every 4 weeks (SQ) or every 8 weeks (IV)	Week 5
Abatacept (Orencia)	Monthly (IV) or weekly (SC)	Week 9
Certolizumab (Cimzia)	Every 2 or 4 weeks	Week 5; week 2
Rituximab (Rituxan)	2 doses 2 weeks apart every 4-6 months	Week 3 or 5
Tocilizumab (Actemra)	Every week (SC) or every 4 weeks (IV)	Month 7
Anakinra (Kineret)	Daily	Week 2; week 5
IL-17 secukinumab (Cosentyx)	Daily	Day 2
Ustekinumab (Stelara)	Every 4 weeks	Week 5
Ixekizumab (Taltz)§	Every 12 weeks	Week 13
IL-23 guselkumab (Tremfya)§	Every 4 weeks†	Week 5†
	Every 8 weeks†	Week 9†
JAK inhibitors: withhold this medication 3 days prior to surgery#		
Tofacitinib (Xeljanz)	Daily or twice daily†	Day 4†
Baricitinib (Olumiant)§	Daily†	Day 4†
Upadacitinib (Rinvoq)§	Daily†	Day 4†

Si 1/j : opération le lendemain

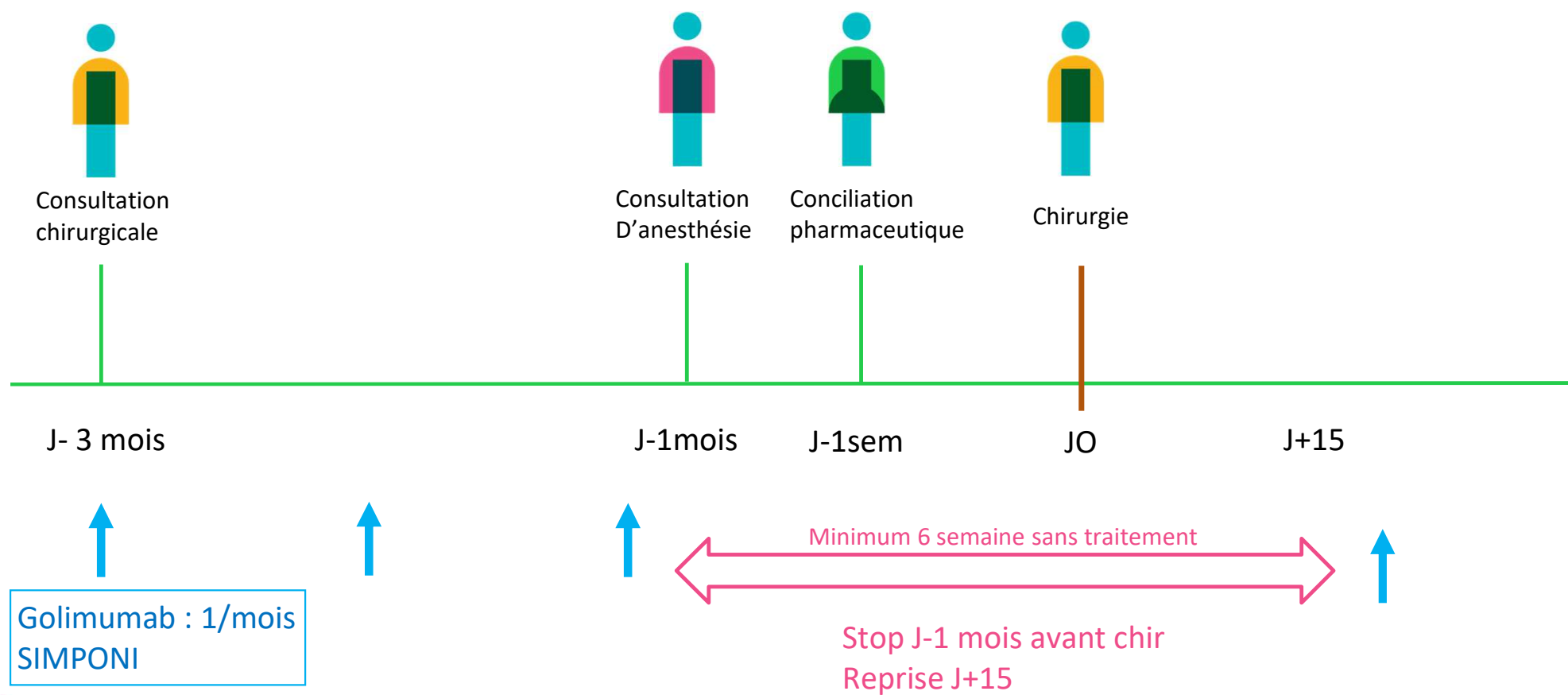
Si 1/sem : opération la semaine suivant la dernière administration

Chirurgie urgente et reprise postopératoire

En cas de **chirurgie urgente**, l'arrêt de la **biothérapie doit être immédiat**, sans délai préalable possible.

La reprise de la biothérapie, notamment des anti-TNF α , n'est recommandée qu'après cicatrisation complète, en l'absence de toute infection postopératoire, avec une prudence particulière en cas de prothèse articulaire [HAS 2013].

Notion de fenêtre (1 cure minium) :



Conclusion – Messages clés à retenir

Pour diminuer le risque d'iso en chirurgie orthopédique du patient souffrant de rhumatisme inflammatoire : stratégie reste individualisé, mais dans l'idéal

- **Diminuer les corticoïdes = < 10mg /j**
- **Poursuivre le méthotrexate**
- **Suspendre les biothérapies le temps d'une intercure (prendre avis sb)**
- **Reprendre à 2 semaines minimum en post opératoire**
- **Pour les chirurgie urgente : on suspend la biothérapie, on reprend à 2 semaines minimum**

Equipe de pharmaciens en chirurgie : actions en place et projets en lien avec la prise en charge périopératoire orthopédique

Actions mises en place

- Fiches de suspension préopératoire diffusées aux anesthésistes (*depuis 2015*)
- Conciliation médicamenteuse préopératoire : J-7 avant l'admission (*depuis 2015*)
- Suivi pharmaceutique des prescriptions pendant toute l'hospitalisation (*depuis 2015*)
- Consultation pharmaceutique d'HDJ préopératoire (RAAC orthopédie) : J-30 (*déploiement 2026*)

Projets en cours

- Conciliation de sortie :

intégration dans la lettre de liaison des **délais et modalités de reprise** des traitements (médecin d'aval / MG)

- Extension des recommandations aux autres immunomodulateurs :

revue de la littérature en cours (chirurgie digestive – MICI, hématologie, onco-urologie, onco-digestif, onco-dermatologie)

Groupe de travail :

Louise-Anne Vergier (interne), Wala Ammor (pharmacienne assistante), Nicolas Serandour (PH)

📧 Pour participer ou recevoir les résultats :

nicolas.serandour@chu-nantes.fr | wala.ammor@chu-nantes.fr



Dr Nicolas Serandour
☎ 68 491
Praticien Hospitalier



Dr Wala Ammor
☎ 43 719
Assistante Spécialiste



Louise-Anne Vergier
☎ 84 739
Interne

Autres immunomodulateurs

Classe / spécialité	Médicaments	Indications principales	Risque infectieux / ISO
Anti-intégrines sélectives	Vedolizumab	MICI	Immunité muqueuse ↓, données chir limitées
Anti-IL-23 seuls	Guselkumab, Risankizumab, Tildrakizumab	Psoriasis	Données chir rares
Anti-IL-17A/F	Secukinumab, Ixekizumab, Brodalumab	Psoriasis	Infections cutanées ↑
Anti-IL-4/13	Dupilumab	Dermatite atopique	Risque faible mais données chir absentes
S1P modulateurs	Fingolimod, Siponimod, Ozanimod	SEP	Lymphopénie prolongée
Anti-CD52	Alemtuzumab	SEP	Immunodépression profonde et durable
Anti-complément C5	Eculizumab, Ravulizumab	SHU, myasthénie	Infections encapsulées
IMiD	Thalidomide, Lenalidomide, Pomalidomide	Myélome	Altération immunité cellulaire
BT hématologiques ciblées	Ibrutinib, Acalabrutinib	LLC	Neutropénie, infections
Anti-Bcl2	Venetoclax	Hémopathies	Neutropénie profonde
CAR-T cells	Axicabtagene, Tisagenlecleucel	Lymphomes	Immunodépression prolongée
Corticoïdes topiques forts	Clobétasol (large surface)	Dermato	Effet systémique possible
Immunosuppresseurs ophtalmo	Ciclosporine collyre (formes intensives)	Kératites	Données chir absentes
Antifibrosants pulmonaires	Nintedanib, Pirfénidone	FPI	Cicatrisation altérée
Biothérapies hors AMM	Rituximab (auto-immun, néphro)	Néphro, neuro	Déplétion B prolongée
Immunosuppresseurs digestifs	Tacrolimus per os (hors greffe)	MICI réfractaire	Immunosuppression
Traitements oncologiques oraux	Palbociclib, Abemaciclib	Cancer du sein	Neutropénie



Merci pour votre attention !

